

Эпидемиология серотипов *S. pneumoniae* на территории Российской Федерации

Муравьев А.А., Козлов Р.С., Лебедева Н.Н.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Александр Алексеевич Муравьев
Эл. почта: alexander.muraviov@antibiotic.ru

Ключевые слова: *S. pneumoniae*, вакцинация, серотипы, эпидемиология.

На основе ряда эпидемиологических микробиологических проектов проведена оценка распространенности основных серотипов *S. pneumoniae* на территории Российской Федерации, выявленных у здоровых носителей, а также у детей и взрослых пациентов с инвазивными и неинвазивными формами пневмококковой инфекции. Выявлено, что большинство циркулирующих серотипов пневмококка перекрываются 10-, 13-валентными конъюгированными вакцинами, и 23-валентной полисахаридной вакциной.

Epidemiology of *S. pneumoniae* serotypes in the Russian Federation

Muravyev A.A., Kozlov R.S., Lebedeva N.N.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Alexander A. Muravyev
E-mail: alexander.muraviov@antibiotic.ru

Key words: *S. pneumoniae*, vaccination, serotypes, epidemiology.

The prevalence of the common serotypes of *S. pneumoniae* in the Russian Federation was estimated in healthy carriers as well as children and adult patients with invasive and non-invasive pneumococcal infections based on the epidemiological microbiological studies. The majority of circulating serotypes of *S. pneumoniae* were found to be covered by 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines and 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine.

Введение

Пневмококковые инфекции на протяжении длительного периода являются значимой проблемой для здравоохранения во всем мире. Дети первых лет жизни, пожилые люди, а также пациенты с хроническими заболеваниями наиболее подвержены развитию различных нозологических форм пневмококковой инфекции [1]. По данным ВОЗ, пневмококковая инфекция является причиной 14,5 млн. случаев тяжелых заболеваний и до внедрения универсальной вакцинации ежегодно приводила к смерти 1,6 млн. человек, из которых от 0,7 до 1 млн. – дети, что составляет 40% смертности детей первых 5 лет жизни. Подавляющее число летальных исходов происходят в развивающихся странах [2]. Наличие устойчивости к антимикробным препаратам у различных штаммов пневмококка является глобальной проблемой и вызывает особую обеспокоенность [3].

Пневмококк (*S. pneumoniae*) является микроорганизмом со сложным строением капсулы. По современным данным, в зависимости от её строения выделяют не менее 90 серотипов *S. pneumoniae*. Серотипы пневмококка широко распространены на территории различных стран, однако ряд серотипов наиболее часто вызывает как неинвазивные, так и инвазивные формы инфекций. Циркуляция серотипов зависит от нескольких факторов, таких как возраст пациента, географическое местоположение, время, а также уровень жизни [4]. Установлено, что около 20 серотипов ответственны за развитие тяжелых форм пневмококковой инфекции во всем мире [5].

Ряд серотипов потенциально могут вызвать более тяжелые инфекции у детей. А штаммы, принадлежащие к некоторым се-

ротипам (6B, 9V, 14, 19A, 19F и 23F), чаще обладают устойчивостью к антимикробным препаратам [6].

Рост распространенности резистентных штаммов *S. pneumoniae* приводит к увеличению сроков госпитализации, длительности временной нетрудоспособности, потребления лекарственных препаратов в целом, что приводит к повышению стоимости лечения [7]. Рост антибиотикорезистентности особенно подчеркивает важность иммунопрофилактики [8].

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрировано несколько видов пневмококковых вакцин – 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ) и 10- и 13-валентные пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ). Конъюгированные вакцины, в отличие от неконъюгированных, обладают иммуногенностью и защитной эффективностью у детей в возрасте до 2 лет – именно эта возрастная группа в наибольшей степени подвержена пневмококковым инфекциям [9]. 23-валентные полисахаридные вакцины применяются у лиц в возрасте 50 лет и старше в качестве плановой вакцинации, а также у детей в возрасте старше 2 лет с повышенным риском развития пневмококковых инфекций (хронические заболевания сердца, легких, протекание спинномозговой жидкости и др., а также иммунокомпрометированные лица) и у лиц, живущих в особых социальных условиях (в т.ч. у лиц, подлежащих призыву на военную службу) [10].

С 2014 г. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации пневмококковая вакцина включена в обе части Национального календаря профилактических прививок Российской Федерации [11].

Цель исследования

Оценить распространенность наиболее часто встречающихся серотипов пневмококка на территории Российской Федерации среди здоровых носителей и пациентов различного возраста с инвазивными и неинвазивными формами пневмококковых инфекций на основе ряда эпидемиологических микробиологических исследований и оценить потенциальную полноту перекрытия современными пневмококковыми вакцинами циркулирующих серотипов *S. pneumoniae*.

Результаты

Носительство пневмококка

S. pneumoniae часто колонизирует носоглотку человека и передается преимущественно воздушно-капельным путем. Согласно данным ВОЗ, дети раннего возраста являются одним из главных резервуаров *S. pneumoniae* за счет носительства. Пневмококк считается обычным обитателем слизистой оболочки верхних дыхательных путей человека, его колонизация сдерживается механизмами местной иммунной защиты [12]. В развитых странах частота носительства пневмококка у детей составляет 27%, а в развивающихся – около 85% [13]. Колонизация пневмококками начинается сразу после рождения ребенка или в первые недели жизни [1, 14]. Формирование носительства является обязательным фактором патогенеза всех форм пневмококковой инфекции и основным триггером распространения резистентных к антибактериальным препаратам штаммов [15]. Бессимптомное носительство *S. pneumoniae* играет важную роль в развитии острого среднего отита (ОСО), внебольничной пневмонии (ВБП), инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ), а также в распространении резистентных штаммов [16, 17].

В Российской Федерации было проведено ретроспективное эпидемиологическое микробиологическое исследование, в ходе которого оценивался серотиповый спектр *S. pneumoniae*

у детей в возрасте от 0 до 5 лет, посещающих дошкольные образовательные учреждения и находящихся в учреждениях закрытого типа (детские дома и дома ребенка). Было исследовано 306 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных из назофарингеальных мазков у детей, посещающих детские сады – 163 (53,3%) штамма и 143 (46,7%) штамма – у детей из детских домов. Преобладающими серотипами *S. pneumoniae* у носителей явились 19F (26,8%), 6B (13,4%), 23F (9,5%), 14 (8,5%), 19A (7,8%), 15 (5,9%). В ходе исследования, проведенного в НЦЗД РАН, из 181 штаммов, выделенных из назофарингеальных мазков у детей, наиболее часто встречались серотипы *S. pneumoniae* 19F (22,7%), 14 (13,8%), 23F (12,7%), 3 (9,4%), 6A (8,8%), 6B (8,8%), 15B (3,9%), 19A (3,3%) (рисунок 1) [18].

В серотиповом составе циркулирующих штаммов пневмококка в назофарингеальных мазках среди взрослого населения в Перми наиболее часто встречались штаммы серогруппы 6A/B/C (15,6%), серотипы 9A (12,5%), 19F, (9,3%), 23F (9,3%), 3 (9,3%) [19]. При оценке перекрытия циркулирующих серотипов пневмококка зарегистрированными пневмококковыми вакцинами было продемонстрировано, что 23-ППВ охватывала на 27% и 13% больше серотипов, вызывающих ИПИ, чем 10-ПКВ и 13-ПКВ соответственно [19].

Полученные данные свидетельствуют о том, что в назофарингеальных мазках, как среди детей, так и среди взрослых пациентов, наиболее часто встречаются серотипы пневмококка 19F, 19A, 23F, 6A, 6B, 3. Современные пневмококковые вакцины потенциально перекрывают циркулирующие серотипы пневмококка, выделенные у здоровых носителей всех возрастных групп.

Острый средний отит

ОСО является одной из ведущих причин обращения за медицинской помощью и применения антибактериальных препаратов в детской популяции [20]. В Российской Федерации предоставить достоверные данные о заболеваемости ОСО не представляется возможным вследствие того, что данный диа-

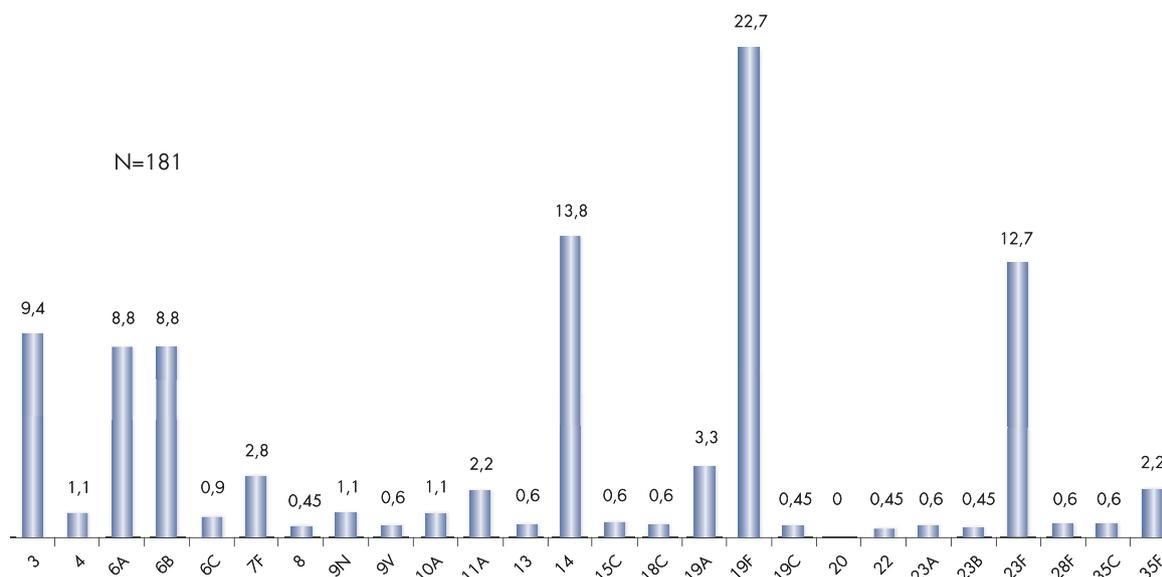


Рисунок 1. Распределение (%) серотипов *S. pneumoniae* в назофарингеальных мазках здоровых детей в Москве

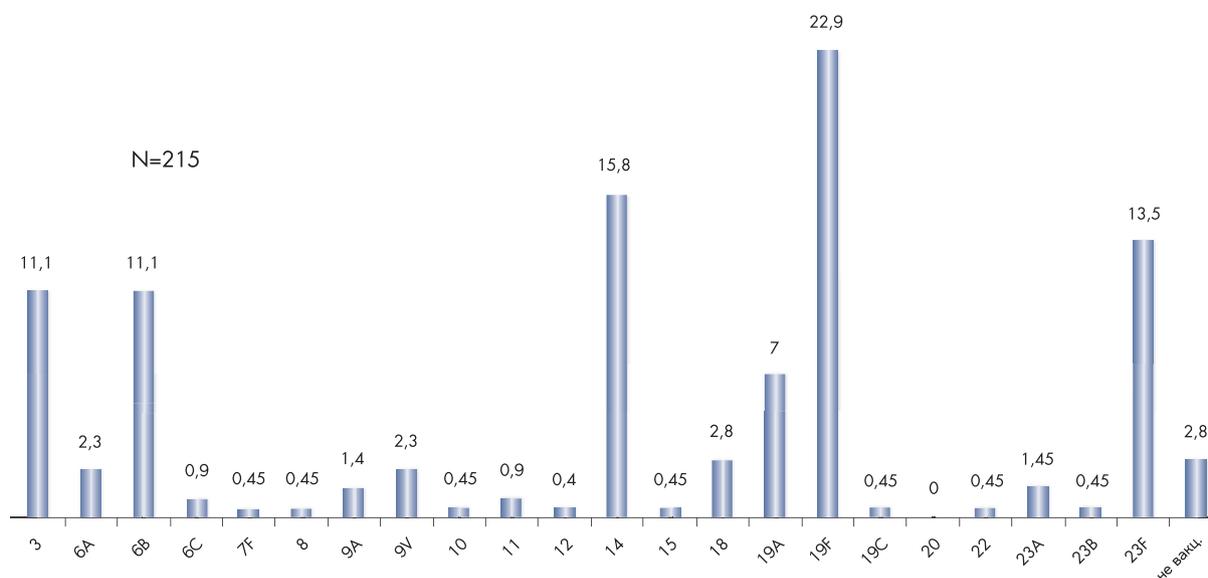


Рисунок 2. Распределение (%) серотипов *S. pneumoniae* в образцах ЖСУ, взятых у детей с ОСО в возрасте от 6 месяцев до 5 лет в 4 городах Российской Федерации (Мурманск, Барнаул, Екатеринбург, Смоленск)

гноз маскируется другими диагнозами, например, ОРВИ или грипп, которые и отражаются в статистике заболеваемости в первую очередь [21]. Основными факторами риска развития ОСО у детей является посещение дошкольных образовательных учреждений, проживание большого количества людей в помещении небольшой площади, наличие совместно проживающих братьев и сестер любого возраста [22].

При определении серотиповой принадлежности штаммов *S. pneumoniae*, выделенных из образцов жидкости среднего уха (ЖСУ) детей с ОСО в возрасте до 5 лет в 4 городах Российской Федерации (Барнаул, Екатеринбург, Мурманск и Смоленск), было выявлено, что из 215 штаммов *S. pneumoniae* наиболее часто встречались серотипы пневмококка 19F (22,9%), 14 (15,8%), 23F (13,5%) (рисунок 2) [22].

Среди детей с ОСО в возрасте от 0 до 17 лет в Санкт-Петербурге, наиболее распространенным серотипом в ЖСУ оказался 19F (24,7%), за которым следовал серотип 3, выявленный в 18,4% [9].

Среди детей с ОСО в Москве в ЖСУ чаще всего встречались серотипы пневмококка 19F (26,6%), 3 (14,4%), 14 (10,2%), 23F (9,4%), 6B (9,4%), 19A (7,0%), 18C (5,5%), 6A (4,7%), 9V (3,1%). 5 доминирующих серотипов (19F, 3, 14, 23F, 6B, 19A) вместе составили 76,6% [8].

Анализ полученных данных свидетельствует, что наиболее часто в ЖСУ у детей с ОСО встречаются серотипы пневмококка 19F, 3, 23F, 14, 6B и 19A. Данные серотипы потенциально перекрываются современными пневмококковыми вакцинами.

Внебольничная пневмония

S. pneumoniae является лидирующим этиологическим агентом, который вызывает до 35% всех ВБП. В США и странах Европы распространённость пневмонии составляет 1%, при этом *S. pneumoniae* является причиной более чем в половине случаев [23]. Частота развития ВБП у детей в возрасте до 6 месяцев находится в пределах от 8,7% до 52,4% [24]. Пожилые пациенты с пневмонией имеют в 3-5 раз более высокий риск развития летального исхода от пневмонии и её осложнений,

чем пациенты молодого возраста (5-7% среди молодых взрослых). Пневмококковая инфекция является ведущей причиной развития тяжелых пневмоний у детей в возрасте до 2 лет и самой частой причиной бактериальных пневмоний в целом [15]. Оценка заболеваемости пневмококковыми пневмониями крайне затруднительна, что связано с трудностями этиологической диагностики и организационными трудностями в регистрации случаев, не потребовавших госпитализации [25].

По данным исследования, проведенного в Санкт-Петербурге, из 336 детей с рентгенологически подтвержденной ВБП, ДНК *S. pneumoniae* обнаружена в крови в 49 (14,6%) случаях. Чаще всего пневмонию с бактериемией вызывал серотип 3 (14,3%), реже – серогруппа 6 (12,2%), а также серотипы 9V/A, 14, 23F и 10A – по 10,2% соответственно [9]. Среди детей с ВБП в разных возрастных группах в Уральском федеральном округе, наиболее часто определялись серотипы *S. pneumoniae* 19F (28,6%), 23F (14,2%), 6A/6B (14,2%), а также серотипы 8, 9V, 9A, 11F, 11A, 11B, 11C, 11D, 12F, 15A, 33F – по 14,2% [26]. В исследовании по эпидемиологии серотипов *S. pneumoniae*, выделенных у детей в возрасте до 5 лет, из 223 штаммов, выделенных у больных детей с ВБП, преобладающими серотипами были 19F (19,7%), 6B (10,3%), 23F (9,9%), 19A (8,9%), 14 (8,1%) (рисунок 3) [4].

Различия в серотиповом составе пневмококка при ВБП у детей, по всей видимости, связаны с различным географическим положением исследуемых территорий. Среди взрослых пациентов наиболее часто ВБП вызывали серотипы 3 (20,7%) и 23F (17,2%), на долю серотипов 19F и 19A приходилось по 13,8% [9].

Инвазивные пневмококковые инфекции

Пневмококковый менингит занимает второе, после менингококкового менингита, место в этиологической структуре бактериальных гнойных менингитов и отличается тяжелым течением, высокими показателями летальности, развитием осложнений, нередко приводящих к инвалидизации больных [27]. Заболеваемость пневмококковым менингитом в стра-

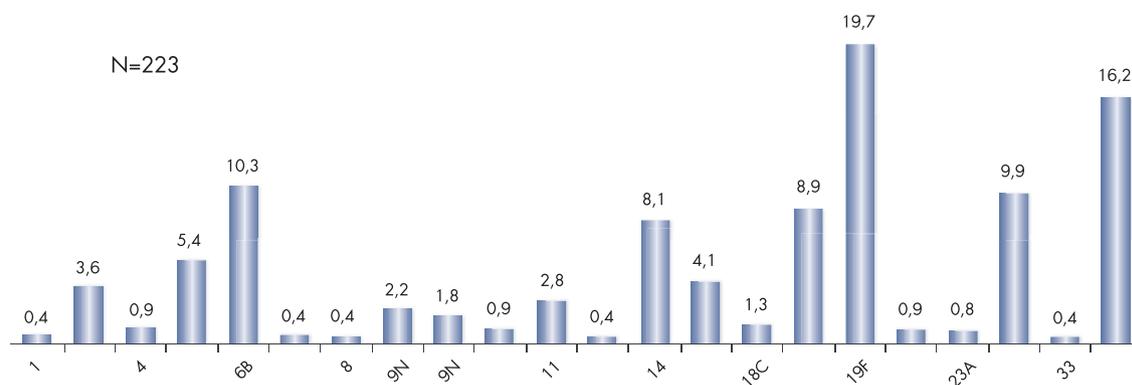


Рисунок 3. Распределение (%) серотипов *S. pneumoniae* у детей с ВБП

нах Европейского союза колеблется в диапазоне 0,6-0,12 на 100 тыс. населения, а среди детей в возрасте до 2 лет – от 3,0 до 16,1 на 100 тыс. детей [28]. Частота его развития в странах Западной Европы у детей данного возраста составляет 8,7 случаев на 100 тыс. [29].

В Российской Федерации реальные данные о частоте ИПИ отсутствуют. В некоторых регионах введен учет пневмококковых пневмоний, бактериемий и менингита [25]. Случаи пневмококковых менингитов выявляются во всех возрастных группах, однако наибольшее их число отмечается среди взрослого населения. Доля лиц старше 25 лет составила 61%, при этом на долю лиц в возрасте 45-64 лет приходится 29% всех случаев пневмококковых менингитов. В Российской Федерации было показано, что *S. pneumoniae* является одним из основных этиологических агентов менингитов у детей в возрасте до 5 лет (пятая часть от заболевших) [30].

По данным исследования, проведенного на базе НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, из стерильных в норме локусов было выделено 14 штаммов: 8 (57,1%) из крови, 5 (35,7%) – из ликвора и 1 (7,1%) – из ткани легкого. Преобладающими серотипами, вызывающими инвазивные инфекции, были 19А (21,4%), 19F (21,4%), 23F (14,3%) и 1 (14,3%) и представлены на рисунке 4 [4].

Ведущими серотипами *S. pneumoniae*, вызывавшими менингит у детей до 7 лет в Москве, оказались 19F (17,1%), 7F (11,4%), 14 и 1 (по 8,6%), на долю которых приходится 45,7% всех исследованных штаммов. Серотипы 2, 3, 6В, 9V, 12F и 18С встречались менее часто (совокупная доля – 34,2%), остальные представлены единичными случаями [28]. В сход-

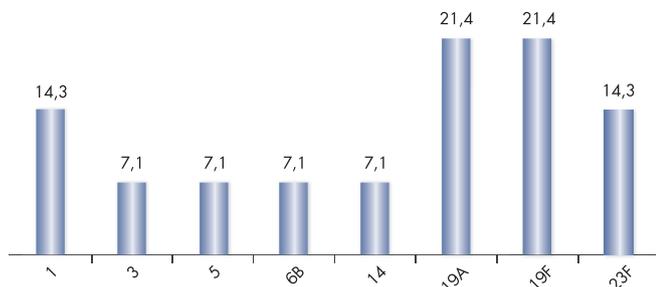


Рисунок 4. Распределение (%) серотипов *S. pneumoniae*, выделенных из крови, ликвора, ткани легкого у детей в возрасте до 5 лет

ном исследовании в Москве при изучении инвазивных инфекций среди детей наиболее часто встречающимися были серотипы пневмококка 14, 23F, 3 и 15С [18].

По данным И.С. Королевой в Москве был серотипирован 191 клинический штамм *S. pneumoniae*, выделенный из ликвора или крови взрослых пациентов с пневмококковым менингитом. Ведущее место среди выделенных штаммов занимали 5 серогрупп: 1, 3, 19, 6, 2. Исследование штаммов *S. pneumoniae*, выделенных за период 2000-2007 гг. (61 штамм), выявило сохранение лидирующей роли серогрупп 1, 3, 19, 6 в данном регионе. При оценке перекрытия циркулирующих серотипов пневмококка зарегистрированными пневмококковыми вакцинами было продемонстрировано, что серотипы 23-ППВ охватывали на 13% больше серотипов, чем 13-ПКВ в 2000-2012 гг. [30].

Обсуждение результатов

Внедрение в рутинную практику пневмококковых вакцин способствовало значительному снижению носительства пневмококков, заболеваемости неинвазивными и инвазивными формами пневмококковой инфекции [31-33]. Однако вакцинация приводит к изменению серотипового спектра и повышению резистентности к антибиотикам серотипов пневмококка, не входящих в состав пневмококковых вакцин [29]. Так, например, использование ПКВ-7 на территории многих стран привело как к резкому снижению заболеваемости среди детей в возрасте до 5 лет, так и к резкому повышению частоты развития ИПИ, вызванных серотипами, не входящими в состав ПКВ-7 [29].

Данные эпидемиологического надзора за пневмококковыми инфекциями в странах, где проводится массовая вакцинация детей ПКВ, указывают на то, что серотипы, входящие в 13-ПКВ, элиминируются также и у взрослых, и у пожилых за счет вакцинации детей (эффект популяционного иммунитета). Таким образом, доля серотипов пневмококка, не входящих в 13-ПКВ, но входящих в 23-ППВ, будет со временем только увеличиваться. В 6 странах доля ИПИ у взрослых, вызванных 11 дополнительными серотипами, входящими в состав 23-ППВ, в среднем увеличилась с 16% до внедрения ПКВ до 24% в поствакцинальный период [34].

Среди детей, вакцинированных пневмококковыми вакцинами, отмечается снижение частоты колонизации вакцинными типами *S. pneumoniae* наряду с увеличением частоты колониза-

ции невакцированными типами, что в дальнейшем может привести к значительному изменению эпидемиологии ИПИ; в то же время, в популяции взрослых пациентов частота носительства значительно ниже [35]. По данным исследования, проведенного среди детей на территории Беларуси, наиболее часто колонизируют носоглотку серотипы 3, 19F, 9N, 8, 19A, в Украине – 6B, 3, 23F, 19A и 9V [36]. В целом, это коррелирует с данными, полученными в российских исследованиях.

Было показано, что среди вакцинированных против *S. pneumoniae* новорожденных, частота развития рецидивирующего среднего отита резко снижалась, в отличие от детей с отягощенным анамнезом в отношении ОСО. Наиболее частыми серотипами пневмококка, вызывающими ОСО у детей в Европе и США, являются 19F, 23F, 14, 6B, 3 [11], что соответствует спектру серотипов, циркулирующих в Беларуси, Украине и на территории России [36].

Анализ исследований, проведенных в Великобритании и Японии, свидетельствует, что наиболее частыми серотипами, выделенными у детей с пневмониями, являются 19, 23, 14, 1, 5, 6B и 3 [37, 38]. В Беларуси у пациентов с данной нозологией чаще встречаются серотипы 6B, 19F, 23F; в Украине – серотипы 3, 7, 19F [36], что немного отличается от российских данных, что, вероятно связано с географическим положением и возрастом пациентов.

Частота встречаемости ВБП после внедрения пневмококковых вакцин в рутинную практику отличается среди пациентов различного возраста. Анализ данных, полученных в Европе, показал, что частота развития внебольничной пневмококковой пневмонии составляет 178 случаев на 100 тыс. населения среди людей старше 60 лет. В Японии заболеваемость ВБП у детей первых 5 лет жизни составила 1970 на 100 тыс. детей. В России частота развития ВБП у детей достаточно высока и составляет около 530 случаев на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет [22].

В США у пациентов всех возрастных групп с внебольничными пневмококковыми пневмониями наиболее часто встречаются серотипы 1, 5, 6A, 6B, 7F, 12F, 15B, 15C, 19A, 19F, и 23F, однако у детей до 5 лет и пациентов старше 64 лет распределение серотипов отличалось [40]. На территории Беларуси чаще встречаются серотипы 20, 19F и 23F, в Украине – 19F и 23F [36].

Как показали результаты исследования, проведенного в Германии, в детской популяции ПКВ-13 защищает от серотипа 3 в недостаточной степени или не защищает вовсе, и поэтому следует ожидать повышение его значения в качестве этиологической причины в других возрастных группах [39]. В анализе, проведенном в Великобритании, среди ИПИ у детей, серотип-специфическая эффективность ПКВ-13 против серотипа 3 является наиболее низкой и составила 26% [41].

Среди лиц старше 65 лет после начала массовой вакцинации общая частота ИПИ снизилась на 37%, при этом частота заболеваний, вызываемых вакцинными серотипами, снизилась на 65% при некотором повышении частоты заболеваний, вы-

зываемых невакцированными серотипами [25], что, вероятно, связано со снижением частоты носительства среди вакцинированного детского населения [42].

Универсальная вакцинация детей грудного возраста против пневмококковых инфекций с использованием ПКВ в Германии была рекомендована Постоянным комитетом по вакцинации Германии (STIKO) в 2006 г. С тех пор количество пневмококковых инфекций, вызванных входящими в состав ПКВ серотипами, снизилось не только у детей, но и благодаря популяционному иммунитету у пожилых людей. 13-ПКВ, которую в настоящее время получает большинство детей в возрасте до одного года, сейчас также зарегистрирована для применения у взрослых. В связи с этим в 2016 г. STIKO был проведен мета-анализ клинической и экономической эффективности вакцинации 23-ППВ в сравнении с 13-ПКВ, на основании результатов которого STIKO сохранил рекомендации по вакцинации 23-ППВ всех взрослых людей в возрасте 60 лет и старше; данная схема также рекомендована в качестве экономически эффективной в связи с наиболее высокими показателями дополнительно предотвращаемых госпитализаций и летальных исходов в сравнении с ПКВ [39].

Данные, полученные при оценке глобального распространения педиатрических серотипов, а также сведения о вновь возникающих серотипах свидетельствуют о том, что для борьбы с ИПИ необходимо проводить надзор за распространением серотипов на глобальном уровне (2, 6C, 9A, 12A/F, 15A/B, 22F, 45 и 46) [29].

Заключение

S. pneumoniae по-прежнему остается одним из самых частых возбудителей широкого спектра заболеваний. Внедрение в рутинную практику вакцин против пневмококковой инфекции значительно сокращает частоту пневмококковых инфекций, а также экономит ресурсы здравоохранения, включая затраты на лечение, выплаты по временной нетрудоспособности.

Анализ полученных данных показал, что подавляющее большинство циркулирующих серотипов *S. pneumoniae* среди детского и взрослого населения перекрывается как 10- и 13-валентными ПКВ, так и 23-валентной ППВ, которая дополнительно содержит 11 уникальных серотипов, отсутствующих в 13-ПКВ и ответственных за ≈40% ИПИ у взрослых пациентов [10, 43].

Однако необходимо понимать, что уже в настоящее время существует риск вытеснения вакцинных штаммов *S. pneumoniae*, серотипами, не входящими в состав пневмококковых конъюгированных вакцин, включенных в Национальную программу массовой иммунизации детей в 2014 г. и демонстрирующих достаточно высокий процент охвата вакцинацией. В связи с этим необходимо проведение проспективных эпидемиологических исследований на территории Российской Федерации во всех возрастных группах пациентов с оценкой эффективности затрат для каждой схемы вакцинации.

Литература

- WHO position paper on pneumococcal vaccines. Geneva, Switzerland. Published in the Weekly Epidemiological Record on 6 Apr 2012.
- WHO. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. World Health Organization (WHO) Pneumonia Vaccine Trial Investigators group. World Health Organization; 2004. WHO/V&B/01.35.
- Alter S.J. Pneumococcal infections. *Pediatr Rev.* 2009;30(5):155-164.
- Kozlov R.S., Chagarjan A.N., Kozlova L.V., Muravyov A.A. Serological Characteristics and Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Children 0-5 Years of Age in Different Regions of Russia. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2011;13(2):177-187. Russian. (Козлов Р.С., Чагарян А.Н., Козлова Л.В., Муравьев А.А. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2011;13(2):177-187.).
- O'Brien K.L., Nohynek H. *Streptococcus pneumoniae*. World Health Organization Pneumococcal Vaccine Trials Carraige Working Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(2):133-140.
- Introduction of pneumococcal vaccine PCV13, A handbook for district and health facility staff. WHO 2013.
- Rahman M., Hossain S., Shoma S., et al. Emergence of a unique multiply-antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 7B clone in Dhaka, Bangladesh. *J Clin Microbiol.* 2006;44:4625-4627.
- Baranov A.A., Briko N.I., Namazova-Baranova L.S. Contemporary clinico-epidemiological characteristic of the pneumococcus infections. *Lechashhij vrach.* 2012;(4). Russian. (Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С. Современная клинко-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций. *Лечащий врач.* 2012;(4).).
- Lobzin Ju.V., Sidorenko S.V., Harit S.M., et al. Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* causing major pneumococcal infections. *Zhurnal infektologii.* 2013;5(4):36-42. Russian. (Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М. и соавт. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций. *Журнал инфектологии.* 2013;5(4):36-42.).
- Pneumovax 23. Prescribing information. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed 28.03.2017. Russian. (Инструкция по медицинскому применению препарата Пневмовакс 23 (Пневмовакс 23). Государственный реестр лекарственных средств РФ. Доступно по адресу: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Доступн 28.03.2017.).
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation, from 21.03.2014 № 125н "On the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications". Russian. (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям».).
- Fedoseenko M.V. Perspectives of vaccine prophylaxis of pneumococcal infection: a modern view of the problem. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2009;1:36. Russian. (Федосеенко М.В. Перспектива вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции: современный взгляд на проблему. *Русский медицинский журнал.* 2009;1:36.).
- WHO Weekly epidemiological record 2012;87:129-144.
- Immunoprophylaxis of pneumococcal infections. Briko N.S., ed. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 2013. 250 p. Russian. (Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Под ред. Брико Н.С. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва 2013. 250 с.).
- Vaccine prophylaxis of pneumococcal infection. Federal clinical guidelines. Moscow, 2015. 24 p. Russian. (Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2015. 24 с.).
- Gisselsson-Solén M., Henriksson G., Hermansson A., Melhus A. Risk factors for carriage of AOM pathogens during the first 3 years of life in children with early onset of acute otitis media. *Acta Oto-Laryngol.* 2014;134(7):684-690.
- Bayer M., Aslan G., Emekdaş G., Kuyucu N., Kanik A. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children and multidrug resistance. *Mikrobiyoloji Bülteni.* 2008;42(2):223-230.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Majanskij N.A. Role of *Streptococcus pneumoniae* in the Structure of Bacterial Infections in the Children Hospitalized to Inpatient Hospitals in Moscow in 2011-2012. *Pediatricheskaja farmakologija.* 2013;10(5):6-12. Russian. (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А. и соавт. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011-2012 гг. *Педиатрическая фармакология.* 2013;10(5):6-12.).
- Feldblum I.V., Semerikov V.V., Golodnova S.O., et al Results of serotyping of *Str. pneumoniae* strains circulating in perm. Zdorov'e sem'i – 21 vek. 2013;2(15):194-203. Russian. (Фельдблюм И.В., Семериков В.В., Голоднова С.О. и соавт. Результаты серотипирования штаммов *Str. pneumoniae*, циркулирующих на территории г. Перми. *Здоровье семьи – 21 век.* 2013;2(15):194-203.).
- WHO: 2012. Health statistic Report. Available at: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en.
- Kozlov R.S. Pneumococci: lessons of the past – look in the future. Smolensk: IACMAC, 2010. 128 p. Russian. (Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 128 с.).
- Kozlov R.S., Krechikova O.I., Muravyov A.A., et al. Incidence of Community-Acquired Pneumonia and Acute Otitis Media in Children 0-5 Years in Russia and Role of *S. pneumoniae* or *H. influenzae* in the Etiology of the Diseases. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2013;15(4):246-260. Russian. (Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А. и соавт. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2013;15(4):246-260.).
- Ortqvist A., Hedlund J., Kalin M. *Streptococcus pneumoniae*: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26(6):563-574.
- Russel F., Sanderson C., Temple B., Mulholland K. Global review of the distribution of pneumococcal disease by age and region. SAGE meeting, 8-10 November 2011.
- Sidorenko S.V. Pneumococcal infection – in the center of attention again. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2009;8(3):82-87. Russian. (Сидоренко С.В. Пневмококковые инфекции снова в центре внимания. *Вопросы современной педиатрии.* 2009;8(3):82-87.).
- Samatova E.V., Druj A.E., Saur G.A., Boronina L.G. Serotyping of *Streptococcus pneumoniae* strains, isolated from children in Ural region with the use of multiplex PCR. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni.* 2012;5:26-30. Russian. (Саматова Е.В., Друй А.Е., Цаур Г.А., Боронина Л.Г. Серотипирование штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в уральском регионе с использованием мультиплексной ПЦР. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2012;5:26-30.).
- Vengerov Ju.Ja., Nagibina M. V., Mihalina E.P., et al. Pneumococcal meningitis. Problem of high rate of mortality. *Lechashhij vrach.* 2013;(5). Russian. (Венгеров Ю.Я., Нагибина М. В., Михалинова Е.П. и соавт. Пневмококковый менингит. Проблема высокой летальности. *Лечащий врач.* 2013;(5).).
- Koroleva I.S., Beloshickij G.V., Mironov K.O. Serotype characteristic of pneumococci isolated from patients with pneumococcal meningitis. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2012;11(4):122-127. Russian. (Королева И.С., Белошицкий Г.В., Миронов К.О. и соавт. Серотиповая характеристика пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом. *Вопросы современной педиатрии.* 2012;11(4):122-127.).
- Baranov A.A. Streptococci and pneumococci. Rostov-on-Don: Feniks, 2013. 301 p. Russian. (Баранов А.А. Стрептококки и пневмококки. Ростов-на-Дону: Феникс, 2013. 301 с.).
- Koroleva I.S., Harit C.M., Ruleva A.A., Perova A.L., Sidorenko S.V. Pneumococcal infection in Russia: epidemiological situation. *Pediatricheskaja farmakologija.* 2010;7(4):12-18. Russian. (Королева И.С., Харит С.М., Рулева А.А., Перова А.Л., Сидоренко С.В. Пневмококковая инфекция в России – эпидемиологическая ситуация. *Педиатрическая фармакология.* 2010;7(4):12-18.).
- McEllistrem M.C., Adams J., Mason E.O., Wald E.R. Epidemiology of Acute Otitis Media Caused by *Streptococcus pneumoniae* Before and After Licensure of the 7-Valent Pneumococcal Protein Conjugate Vaccine. *J Infect Dis.* 2003;188(11):1679-1684.
- Emergence of Antimicrobial-Resistant Serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* – Massachusetts, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56(41):1077-1180.
- Marti S.G., Colantonio L., Bardach A., et al. A cost-effectiveness analysis

- of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. *Cost Eff Resour Alloc.* 2013;11(1):21.
34. Grabenstein J., Weber D.J. Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries influence by pediatric pneumococcal vaccination uptake. *Clin Infect Dis.* 2014;58:854-864.
35. Moreno J., Hernández E., Sanabria O., Castañeda E. Detection and Serotyping of *Streptococcus pneumoniae* from Nasopharyngeal Samples by PCR-Based Multiplex Assay. *J Clin Microbiol.* 2005;43(12):6152-6154.
36. Muravyov A.A., Chagarjan A.N., Bratus E.V., et al. Serological Characteristics and Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Children Under 5 Years and Patients >65 Years in Belarus and Ukraine. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2013;15(2):147-158. Russian. (Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Братусь Е.В. и соавт. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам серотипов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих в различных регионах Беларуси и Украины, выделенных у детей до 5 лет и пациентов старше 65 лет. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2013;15(2):147-158.)
37. Gupta A., Khaw F.M., Stokle E.L., et al. Outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 pneumonia in a United Kingdom school. *BMJ* 2008;337:a2964.
38. Yoshioka C.R., Martinez M.B., Brandileone M.C., et al. Analysis of invasive pneumonia-causing strains of *Streptococcus pneumoniae*: serotypes and antimicrobial susceptibility. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87(1):70-75.
39. Falkenhorst G., Remschmidt C., Harder T., et al. Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany. *Bundesgesundheitsbl* 2016;59:1623-1657.
40. Inostroza J., Vinet A.M., Retamal G., et al. Influence of Patient Age on *Streptococcus pneumoniae* Serotypes Causing Invasive Disease. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(3):556-559.
41. Andrews N.J., Waight P.A., Burbidge P., et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:839-846.
42. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7 valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54(36):893-897.
43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2015;64(34):944-947. (Erratum Notice: CDC. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(42):1204.)